

Steroide menschlicher Thymi*, **

Steroids of Human Thymi

Johannes Reisch und Ahmed S. El-Sharaky

Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität, Hittorfstr. 58–62, D-4400 Münster

Z. Naturforsch. 36 c, 1086–1087 (1981);
received July 22, 1981

Human Thymus Steroids, 4-Pregnene-3,20-dione,
11 β -Hydroxy-4-pregnene-3,20-dione, 7 β -Hydroxycholesterol, 7-Keto-cholesterol

Analysis of human thymus steroids by liquid-gel chromatography and gas chromatography-mass spectrometry revealed in dependence of age 4-pregnene-3,20-dione, 11 β -hydroxy-4-pregnene-3,20-dione, 7 β -hydroxycholesterol, and 7-ketocholesterol. 11 β -Hydroxy-4-pregnene-3,20-dione should be the inhibitor of immune maturation.

Der Thymus wird heute als lympho-epitheliales Organ angesehen [1, 2]. Im Vordergrund des Interesses steht die Proteinfraktion mit ihren vielfältig wirksamen z. T. bereits in klinischen Vorstudien befindlichen Peptiden (Thymushormonen) [3]. Auch die Lipidfraktion zeigt biologische Aktivität (vgl. [4]), die überwiegend Steroiden zugeschrieben wird [5–9]. Obwohl der (Kortiko-)Steroidgehalt des Rattenthymus 3–6 mg/100 g Frischgewicht betragen soll [10, 11] und sich Ketosteroide in charakteristischen Zellen in der Umgebung der Hassalschen Körperchen und der Mark-Rindengrenze lokalisieren ließen [12, 13], gelang es nicht, die Thymussteroide zu identifizieren. Dieses Unvermögen war im wesentlichen auf methodische Schwierigkeiten zurückzuführen, die erst durch Anwendung der Liquid-Gel-Chromatographie kombiniert mit Gas-chromatographie/Massenspektroskopie beseitigt werden konnten. Mit Hilfe dieser Arbeitsweise gelang es – wie kürzlich mitgeteilt [14, 15] – im Ratten- und Kalbsthymus Progesteron (**1**) nachzuweisen. Beim Kalb fand sich daneben 11-Desoxycorticosteron (**2**). Zwischen 11-Desoxycorticosteron und den Thymushormonen besteht Synergismus wie bereits früher experimentell herausgefunden wurde

[16]. Der Thymus junger Ratten enthält kein 11-Desoxycorticosteron, dafür aber 11 β -Hydroxy-progesteron (**3**) sowie 3,15,17-Trihydroxy-5-androsten und Androstan [17].

In Fortführung dieser Studien wurde nun die Steroidfraktion menschlicher Thymi analysiert. Dabei wurde beim Säugling – wie schon bei Ratte und Kalb [14, 15] – Progesteron angetroffen. Bei einem Frühgeborenen enthielt das Organ außerdem 11 β -Hydroxy-progesteron, das auch bei jungen Ratten vorhanden war [14]. Bei einem Neugeborenen war 11 β -Hydroxy-progesteron nicht mehr nachzuweisen, dafür fanden sich 7 β -Hydroxycholesterin und 7-Ketocholesterin. Für beide Substanzen ist die enzymatische Bildung in der Rattenleber nachgewiesen [18, 19] und durch biosynthetische Untersuchungen bestätigt [20].

Steroide, die neben einem ungesättigten Ring A Keto-Funktionen am C-3 und C-20 sowie eine Sauerstofffunktion am C-11 besitzen, wirken immunsuppressiv [21]. Aufgrund dessen könnte **3** der bisher nicht identifizierte Faktor [22] sein, durch den die Reifung des fetalen Thymus kontrolliert wird, um immunologische Reaktionen gegen die Mutter zu unterdrücken. Ist die Zona reticularis („fetale Zone“ [23]) als Ursprungsort eines derartigen Faktors [22] – nach vorliegenden Befunden also für **3** – anzusehen, müßte **3** infolge deren postnataler Rückbildung im ausgereiften Thymus nicht mehr enthalten sein. Dies trifft nach den vorliegenden Analysen zu; 11 β -Hydroxy-progesteron wurde nur gefunden, wenn die fetale Zone vorhanden war (vgl. [24–26]). Zwischen der Ontogenese des Thymus und der NNR ist ein Rückkopplungsmechanismus postuliert worden [22], der sich nach den vorliegenden Befunden ergänzen läßt (Abb. 1). Der Thymus eines 40jährigen Mannes enthielt – außer Cholesterin – keine weiteren Steroide. Auffällig war hier die Anwesenheit von Alkylglyzerinen, die als Thymusinhaltsstoffe bisher nicht bekannt waren*.

Experimentelles

Zur Untersuchung gelangte der Thymus eines 2 Tage alten Säuglings (männlich), eines 8 Tage alten Frühgeborenen (männlich: geboren 6 Wochen vor

* Die Beschreibung dieser Stoffe erfolgt später zusammen mit den übrigen nicht steroidalen Bestandteilen der Thymi von Ratte, Kalb und Mensch.

* 85. Mitteilung: Studien auf dem Gebiet der Naturstoffchemie. 84. Mitteilung: J. Reisch, M. Müller und I. Mester, Z. Naturforsch. im Druck.

** Teil der Dissertation A. S. El-Sharaky (Münster 1980).

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. Dr. med. J. Reisch.
0341-0382/81/1100-1086 \$ 01.00/0



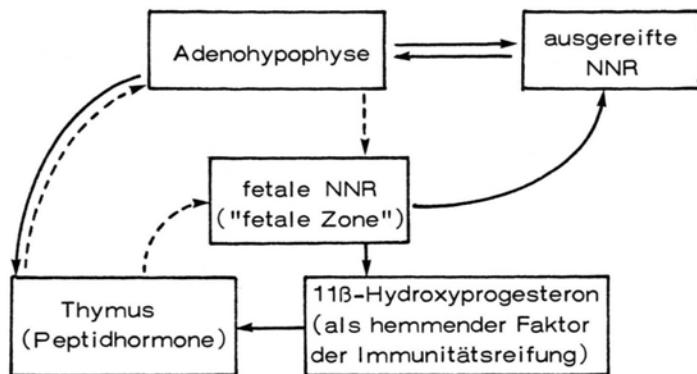


Abb. 1. Möglicher Zusammenhang zwischen Thymus und NNR in der Ontogenese (nach [22], verändert und ergänzt).

dem berechneten Termin) und eines 40jährigen Mannes (Todesursache: Herzinfarkt). Die Organe wurden uns in dankenswerter Weise vom Pathologischen Institut der Universität Münster zur Verfügung gestellt. Extraktion und Aufarbeitung der Thymi erfolgte wie früher [14, 15] beschrieben. Zur Analyse der Steroidfraktion wurde ein GC/MS Varian MAT 44S mit MAT 188 Datensystem verwendet.

Die Identifizierung des 4-Pregnen-3,20-dion und des 11β-Hydroxy-4-pregnene-3,20-dion geschah durch Vergleich mit authentischem Material (vgl. [14, 15]).

7β-Hydroxycholesterol

7β-Hydroxycholesterol-TMS

GC-Analyse: Retentionsindex-Wert: 3225 identisch mit [27]; Massenspektrum identisch mit [27].

7-Ketocholesterol

7-Ketocholesterol-TMS

GC-Analyse: Retentionsindex-Wert: 3324 identisch mit [28]; Massenspektrum identisch mit [28].

- [1] F. Aiuti u. H. Wigzell, Thymus, Thymic Hormones and T-Lymphocytes, Academic Press, London 1980.
- [2] O. M. Rennert, Ann. Clin. Lab. Sci. **9**, 195 (1979).
- [3] E. Arrigoni-Marzelli, Drugs of Today **16**, 203 (1980).
- [4] A. L. Goldstein u. A. White, in: Biochemical Actions of Hormones, (I. Litwach, ed.), S. 465–502, Academic Press, New York 1970.
- [5] C. Bomskov, Dtsch. Med. Wochenschr. **66**, 589 (1940).
- [6] C. Bomskov u. G. Kucker, Pfluegers Arch. Gesamte Physiol. Menschen Tiere **244**, 246 (1940).
- [7] H. Wurmbach, Arch. Entwicklungsmech. Org. **147**, 79 (1954).
- [8] I. Potop, Rev. Roum. Endocrinol. **9**, 385 (1972) und frühere Arbeiten.
- [9] S. N. Tikhonova u. V. S. Kovalyushko, Ukr. Biokhim. Zh. **46**, 507 (1974) ref. C. A. **82**, 11550 y (1975).
- [10] M. Nigeon-Dureuil, M. Rabinowicz u. A. R. Ratsimamanga, C. R. Soc. Biol. Paris **146**, 1929 (1952).
- [11] T. Rahandraha u. A. R. Ratsimamanga, Bull. Soc. Chim. Biol. **35**, 301 (1953).
- [12] J. Reisch, H. Möllmann, R. Pagnucco u. H. Alfes, Anat. Anz. **121**, 511 (1968).
- [13] H. Möllmann, W. Henning, J. Reisch, J. Kindler u. H. Alfes, Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. **142**, 465 (1973).
- [14] J. Reisch u. A. S. El-Sharaky, J. Chromatogr. **222**, 475 (1981).
- [15] J. Reisch u. A. S. El-Sharaky, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **361**, 791 (1980).
- [16] J. Comsa, in: Thymic Hormones (T. D. Luckey, ed.), p. 76, Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1973.
- [17] J. Reisch u. A. S. El-Sharaky, unveröffentlicht.
- [18] D. Mendelsohn, L. Mendelsohn u. E. Staple, Biochim. Biophys. Acta **97**, 379 (1965).
- [19] J. R. Mitton u. G. S. Boyd, Biochem. J. **96**, 60 P (1965).
- [20] J. Björkhem, K. Sinarsson u. G. Johansson, Acta Chem. Scand. **22**, 15 (1968).
- [21] D. L. Berliner, N. Keller u. T. F. Dougherty, Endocrinology **68**, 621 (1961).
- [22] W. Pierpaoli u. E. Sorkin, Experientia **28**, 851 (1972).
- [23] J. T. Lanman, Endocrinology **61**, 684 (1957).
- [24] K. Bach, I. Tygstrup u. J. Nerup, Acta Pathol. Microbiol. Scand. **76**, 391 (1969).
- [25] E. Johannisson, in: Fetal Endocrinology (T. Zondek u. L. H. Zondek, ed.), S. 109–130, S. Karger, Basel-München-Paris-New York-London-Sydney 1979.
- [26] J. B. Josinovich, A. J. Ladman u. H. W. Deane, Endocrinology **54**, 627 (1954).
- [27] C. J. W. Brooks, W. Henderson u. G. Steel, Biochim. Biophys. Acta **296**, 431 (1973).
- [28] C. J. W. Brooks, E. C. Horning u. J. S. Joung, Lipids **3**, 391 (1968).